

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/KR2005/000422

International filing date: 16 February 2005 (16.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: KR
Number: 10-2004-0010384
Filing date: 17 February 2004 (17.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 August 2006 (28.08.2006)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원번호 : 10-2004-0010384

Application Number

출원년월일 : 2004년 02월 17일

Date of Application FEB 17, 2004

출원인 : 한미약품 주식회사

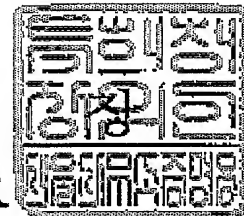
Applicant(s) HANMI PHARM. CO., LTD.

2006년 08월 08일



특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】 특허출원서
 【권리구분】 특허
 【수신처】 특허청장
 【제출일자】 2004.02.17
 【발명의 국문명칭】 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물 및 이의 서방성 과립 제제

【발명의 영문명칭】 TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION AND CONTROLLED-RELEASE GRANULE FORMULATION THEREOF

【출원인】

【명칭】 한미약품 주식회사

【출원인코드】 1-1998-004411-2

【대리인】

【성명】 이현실

【대리인코드】 9-1999-000366-5

【포괄위임등록번호】 1999-056327-8

【대리인】

【성명】 장성구

【대리인코드】 9-1998-000514-8

【포괄위임등록번호】 1999-023919-6

【발명자】

【성명의 국문표기】 우종수

【성명의 영문표기】 WOO, Jong Soo

【주민등록번호】 670927-1691628

【우편번호】 440-300

【주소】 경기도 수원시 장안구 정자동 914 대월마을 821-105

【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 장희철

【성명의 영문표기】 CHANG, Hee Chul

【주민등록번호】 741204-1009910

【우편번호】 441-360

【주소】 경기도 수원시 권선구 고색동 290-4 302호

【국적】 KR

【심사청구】 청구

【취지】 특허법 제42조의 규정에 의한 출원, 특허법 제60조의 규정에 의한 출원심사를 청구합니다.

대리인 이현실 (인)

대리인 장성구 (인)

【수수료】

【기본출원료】	23 면	38,000 원
【가산출원료】	0 면	0 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	11 항	461,000 원
【합계】		499,000 원

【요약서】**【요약】**

본 발명은 탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트 및 수용성 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 포함하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물 및 이의 서방성 파립 제제에 관한 것으로, 본 발명에 따른 조성물은 약학적으로 안정할 뿐만 아니라 활성성분의 위장관내에서의 일정한 방출속도 및 유효한 혈중농도를 효과적으로 유지하게 할 수 있어 탐수로신 염산염의 경구투여에 유용하게 사용될 수 있다.

【대표도】

도 1

【명세서】**【발명의 명칭】**

탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물 및 이의 서방성 과립 제제

{TAMSULOSIN HYDROCHLORIDE COMPOSITION FOR ORAL ADMINISTRATION AND CONTROLLED-
RELEASE GRANULE FORMULATION THEREOF}

【도면의 간단한 설명】

- <1> 도 1은 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 서방성 과립 제제와 대조 제제(하루
날 캡슐)의 용출시험 결과이고,
- <2> 도 2a 및 2b는 각각 가혹조건에서 10일 경과했을 때의 본 발명에 따른 탐수
로신 염산염 제제 및 대조제제의 용출시험 결과이며,
- <3> 도 3a 및 3b는 각각 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 서방성 과립 제제 및
대조 제제(하루날 캡슐)의 입자 구형도를 측정한 현미경 사진이다.

【발명의 상세한 설명】**【발명의 목적】****【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】**

- <4> 본 발명은 안정성 및 유효성분의 방출속도가 우수한, 신규의 경구투여용 탐
수로신 염산염 조성물 및 이의 서방성 과립 제제에 관한 것이다.
- <5> 탐수로신 염산염(Tamsulosin hydrochloride)은 α -아드레노셉터

(adrenoceptor)를 선택적으로 억제하여 비뇨생식기에 선택적으로 작용하는 약물로서, 방광을 둘러싸고 있는 평활근과 전립선을 이완시켜 뇨의 배설속도를 개선시키고, 양성 전립선 비대증의 증상을 개선시킨다고 알려져 있으며, 약물의 효과가 매우 크고 부작용이 적은 것으로 알려져 있다.

<6> 또한, 탐수로신 염산염의 생체이용률은 90%이상으로 흡수가 높은 편이며, 반감기는 정상인의 경우 9 내지 13시간이고 양성전립선비대 환자의 경우 14 내지 15시간 정도로 긴 편이다. 따라서, 탐수로신 염산염은 12시간 또는 24시간 이상의 지속성 서방성 제제의 형태를 갖출 필요는 없으며, 약 6시간 정도로 서방화시켜 서서히 방출되는 경우 24시간 동안 약물의 농도가 충분히 유지될 수 있다.

<7> 탐수로신 염산염은 백색의 결정성 분말로서, 약 230℃에서 분해가 이루어지고 물에 조금 녹는 물리화학적 성질을 갖는다. 물에 녹이기 힘든 물질이 아니므로 서방화하는 데에 있어 방출 조절을 잘 고려해야만 한다.

<8> 한편, 서방성 제제를 생체내에 투여하는 경우 약제중의 인자 또는 생체내의 인자에 의해 일어나는 개체내 또는 개체간 변이를 줄이기 위해서는 복수 단위 제제가 사용되어 왔다. 예컨대, 유럽 특허 공보 제80341A호에는 경구용의 서방성 복수 단위 제제 및 그 제조방법이 개시되어 있다. 그러나, 상기 제제는 강도, 용출 특성 및 그 제조 비용에 있어서 그다지 만족스럽지 못한 단점이 있다.

<9> 이러한 단점을 극복하기 위한 방안으로, 한국 특허 공고 제1993-0007245호에서는 위장관내에서 과립을 형성하게 하고, 과립의 물리적 강도를 향상시키기 위해 결정성 셀룰로오스, 키틴 및 키토산과 같은 단위 형성 물질 50 중량% 이상을 생리

학적 활성 물질과 혼합한 후, 여기에 아크릴산계 중합체, 아크릴산계 공중합체 또는 셀룰로오스 유도체인 수불용성 고분자 물질의 수성현탁액, 수성유액, 수성 겔 또는 함수 유기용매 용액, 및 물로부터 선택되는 방출조절제(과립화용 결합제)를 첨가하여 서방성 경구용 제제를 제조하였다.

<10> 그러나, 상기 제제는 모두 장용성 물질들로 이루어진 것으로, 반드시 원심분리용 유동상 과립기를 이용하여 제조해야만 하는 단점이 있다. 고속 혼합기로도 과립화가 가능하다고 기재되어 있으나, 실제 0.2 내지 1.0 mm의 입자 크기로 대량 생산하기는 어렵다. 또한, 상기 제제는 용출시험 교반속도에 따른 변화 (또는 생체내 인자인 위장관 운동)에 크게 영향을 미치지 않는 것으로 제시되어 있으나, 이는 사용한 용출액의 pH가 1.2 인 인공위액이었으며 제제 자체를 장용성 물질로 결합하여 방출을 조절하였기 때문에 유도된 것으로 보인다. 실제 장용성 물질이 잘 녹는 pH 6.8의 인공장액에서는 기존의 다른 제제 형태와 마찬가지로 일정한 방출량을 나타내지 못하였고, 또한 개개의 편차가 큰 것을 확인할 수 있었다. 따라서, 상기 제제는 실제 위장관내의 pH의 변화 또는 음식물의 존재 여부에 따라 일정한 방출 양상을 나타낸다고 보기 어렵다.

<11> 이에 본 발명자들은 특정의 과립화 장치가 아닌 일반적인 대량 생산 장치를 이용하더라도, 탐수로신 염산염을 과립 형성 물질 및 pH에 상관없이 일정한 방출 양상을 나타낼 수 있는 서방성 과립으로 제제화하기 위한 새로운 방법을 연구한 결과, pH에 무관한 폴리비닐아세테이트 고분자 물질이 pH에 상관없이 약물의 일정한 방출을 가능케 함을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <12> 본 발명의 목적은 안정성이 우수하고, 약물의 방출속도가 일정하며, 일정한
과립 입자 형태를 갖는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물 및 이의 서방성 과립
제제를 제공하는 것이다.

【발명의 구성】

- <13> 상기 목적에 따라, 본 발명은 탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트 및 수용
성 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성
물을 제공한다.
- <14> 또한, 본 발명은 탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트 및 수용성 히드록시
프로필메틸셀룰로오스를 혼합한 후, 이를 과립화하여 제조된 탐수로신 염산염의 서
방성 과립 제제를 제공한다.
- <15> 이하 본 발명을 상세히 설명한다.
- <16> 본 발명에 따른 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물은 탐수로신 염산염,
pH에 무관한 고분자인 폴리비닐아세테이트 및 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오
스를 필수 구성성분으로 하며, 이를 제제화 하기 위해서 여러 가지 과립 형성
물질, 용출 특성에 영향을 미칠 수 있는 피복물질 및 약학적으로 허용가능한 첨가
제를 추가로 사용할 수 있다.

<17> 상기 경구투여용 조성물의 각 구성성분 및 이를 제제화하는데 사용되는 성분들을 설명하면 하기와 같다.

<18> (1) 탐수로신 염산염

<19> 본 발명에 따른 조성물 및 서방성 과립 제제의 활성성분인 탐수로신 염산염은 염의 형태로 존재하기 때문에 수용해도가 낮은 편이다. 탐수로신 염산염은 양성 전립선비대증에 따른 배뇨장애의 증상시 1일 1회 0.2 내지 0.8 mg을 식사 30분 전에 복용하도록 용법 및 용량이 정해져 있으며, 활성성분으로서의 투여량이 매우 적은 약물이다.

<20> (2) 폴리비닐아세테이트

<21> 본 발명에서 사용되는 폴리비닐아세테이트는 과립을 형성하는 물질을 지지하여 주는 역할을 할 뿐만 아니라, 일정시간 경과 후 수중에서 과립내 기공을 형성하는데 중요한 역할을 한다. 즉, 폴리비닐아세테이트는 pH에 상관없이 일정한 방출양상을 나타내고, 수중 방치시 오랜 시간이 지나더라도 지속적인 방출을 가능하게 하므로 탐수로신 염산염을 서방화시키는데 가장 중요한 필수성분이다.

<22> 본 발명에서, 이러한 폴리비닐아세테이트는 단독으로 또는 다른 물질과 혼합하여 분말 또는 희석된 수용액 상태로 사용할 수 있다. 그 중 본 발명의 목적에 적합한 대표적인 예는 다음과 같다.

<23> 1) 분말

<24> 폴리비닐아세테이트는 단독으로, 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 기타 수용성

고분자와의 혼합물의 분말 상태로 사용가능하며, 대표적인 것으로는 폴리비닐아세테이트와 폴리비닐피롤리돈을 8:2(w/w)의 비율로 섞어 분무건조한 제품인 콜리돈 에스알(Kollidon SR: 등록상표명)(BASF)이 있다.

<25> 2) 현탁액

<26> 폴리비닐아세테이트는 다른 과립 형성 물질과 함께 희석된 수용액 상태의 현탁액으로서 사용가능하며, 대표적인 것으로는 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐피롤리돈 및 나트륨 라우릴설페이트를 혼합하여 물에 현탁시킨, 콜리코트 에스알30디(Kollicoat SR30D: 등록상표명)(BASF)가 있으며, 이 제품은 고형분을 30% 함유하고 있다.

<27> 이외에도, 폴리비닐아세테이트를 30% 이상 함유하는 다른 모든 형태의 물질을 폴리비닐아세테이트의 공급원으로서 사용할 수 있다.

<28> 본 발명에 따라, 폴리비닐아세테이트 또는 이를 포함하는 물질은 약리학적 활성성분인 탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 폴리비닐아세테이트로서 20 내지 1000 중량부, 바람직하게는 40 내지 600 중량부, 더욱 바람직하게는 50 내지 300 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<29> (3) 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스

<30> 본 발명에서 사용되는 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 서방성 과립 제제의 활성성분의 용출율을 조절하는 역할을 한다. 즉, 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 다른 성분들과 함께 수용액중에 용해되는 경우 형성된 기공을 통해

활성성분의 초기 방출량을 조절함으로써 활성성분이 지속적으로 서서히 방출되게 한다. 이때, 용출량을 서서히 조절하기 위해서는 반드시 점도가 높은 것을 사용해야 한다. 점도가 낮은 경우에는 그 사용량을 늘리더라도 약물의 방출을 서방화하기 어렵다. 따라서, 10,000 cps 이상, 바람직하게는 15,000 내지 100,000 cps 의 점도를 갖는 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 본 발명에서 사용될 수 있으며, 그 대표적인 예로는 메토로스(METOLOSE) 60SH, 65SH, 90SH (Shin-Etsu사) 등이 있다.

<31> 본 발명에 따라, 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 0.1 내지 500 중량부, 바람직하게는 1 내지 100 중량부, 더욱 바람직하게는 2 내지 50 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<32> (4) 과립 형성 물질

<33> 본 발명에 따른 탐수로신 염산염의 조성물을 제제화하기 위해 과립의 일정한 부피를 유지시켜줄 수 있는 물질로서, 미세결정성 셀룰로오스, 락토오스, 무기성 담체, 예컨대 인산수소칼슘 (dibasic calcium phosphate), 인산수소칼슘이수화물 (dibasic calcium phosphate dihydrate), 제3인산칼슘 (tribasic calcium phosphate) 등이 사용될 수 있으며, 그중에서 에이-탭(A-Tab(등록상표명), Rhodia 사)과 같은 인산수소칼슘 및 미세결정성 셀룰로오스가 바람직하다.

<34> 본 발명에 따라, 과립 형성 물질은 탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 1 내지 2000 중량부, 바람직하게는 10 내지 1000 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<35> (5) 피복물질

- <36> 본 발명에 따른 탐수로신 염산염의 조성물은 과립 형성 물질과 혼합하여 과립화된 후, 활성물질의 위장관에서의 미세한 흡수 조절 및 보다 양호한 경구 투여를 위해 통상적인 장용성 피복물질 또는 고분자 피복물질로 피복될 수 있다.
- <37> 장용성 피복물질의 대표적인 예로는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀락(shellac), 메타크릴산-메틸메타크릴레이트 공중합체, 메타크릴산-에틸아크릴레이트 공중합체 등을 들 수 있다.
- <38> 고분자 피복물질의 대표적인 예로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트 또는 이들의 하나 이상의 혼합물 등을 들 수 있다.
- <39> 본 발명에 따라, 피복물질은 탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 0.2 내지 100 중량부, 바람직하게는 1 내지 50 중량부의 양으로 사용될 수 있다.
- <40> (6) 약학적으로 허용가능한 첨가제
- <41> 본 발명에 따른 경구투여용 조성물은 과립화 및 피복을 거친 후 통상적인 방법에 따라 캡슐제와 같은 약학적 제형으로 제제화할 수 있다. 이때 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 그 예로는 통상적으로 사용되는 가소제, 활택제 및 기타 보조제 등을 들 수 있다.
- <42> 제제화에 필요한 약학적으로 허용가능한 첨가제는 탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 0.1 내지 500 중량부, 바람직하게는 1 내지 200 중량부, 더욱 바람직하게

는 2 내지 50 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<43> 본 발명에 따른 탐수로신 염산염의 서방성 과립 제제는 통상적인 방식, 예컨대 필수 구성성분들을 습식 분쇄, 압축성형 및 구형화를 통해 과립화시킨 후, 물에 희석된 피복물질로 통상적인 피복방법 및 장치를 이용하여 피복함으로써 제조될 수 있다. 이때, 폴리비닐아세테이트를 현탁액으로 사용하는 경우에는 과립 형성 물질을 첨가하여 상기 습식 분쇄 과정을 수행한다. 또한, 피복된 과립은 필요에 따라, 약학적으로 허용가능한 첨가제를 부가적인 구성성분으로 포함하여 경질 캡슐에 충전함으로써 제형화될 수 있다.

<44> 이와 같이 제형화된 탐수로신 염산염의 유효 용량은 이미 공지된 바와 같이, 하루에 0.2 내지 0.8 mg이다.

<45> 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.

<46> 실시예

<47> 탐수로신 염산염의 서방성 과립의 제조

<48> 실시예 1

<49> 탐수로신 염산염 0.2 중량부, 폴리비닐아세테이트로서 콜리코트 SR30D (Kollicoat SR30D, BASF사) 21.0 중량부, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(METOLOSE 90SH) 5.5 중량부 및 과립 형성 물질로서 미세결정성 셀룰로오스 123.5 중량부를

고속 혼합기에 넣고, 적당량의 물을 가한 후 10 내지 15분 동안 혼합하여 습식 분쇄하였다. 분쇄물을 크기가 0.8 mm인 체망을 삽입한 압출성형기에 넣어 뽑은 후, 구형화기(spheronizer)를 이용하여 과립을 제조하였다.

<50> 실시예 2

<51> 과립 형성 물질로서 인산수소칼슘 133.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<52> 실시예 3

<53> 과립 형성 물질로서 인산수소칼슘이수화물 95.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<54> 실시예 4

<55> 과립 형성 물질로서 락토오스 128.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<56> 실시예 5

<57> 과립 형성 물질로서 락토오스 60 중량부 및 미세결정성 셀룰로오스 68.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<58> 실시예 6

<59> 히드록시프로필메틸셀룰로오스로서 메톨로스 90SH 대신에 메톨로스 60SH 3.8 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의

서방성 과립을 제조하였다.

<60> 실시예 7

<61> 히드록시프로필메틸셀룰로오스로서 메틀로스 90SH 대신에 메틀로스 65SH 4.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<62> 실시예 8

<63> 폴리비닐아세테이트로서 콜리코트 SR30D 대신에 콜리돈(Kollidon) SR 70.0 중량부 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스로서 메틀로스 90SH 대신에 메틀로스 60SH 34.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<64> 실시예 9

<65> 폴리비닐아세테이트로서 콜리코트 SR30D 대신에 콜리돈(Kollidon) SR 78.0 중량부 및 과립 형성 물질로서 미세결정성 셀룰로오스 55.5 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 탐수로신 염산염의 서방성 과립을 제조하였다.

<66> 탐수로신 염산염 서방성 과립의 피복 제조

<67> 실시예 10

<68> 상기 실시예 1에서 제조된 탐수로신 염산염 서방성 과립 150.0 중량부에 대해 폴리비닐아세테이트로서 콜리코트 SR30D 9.7 중량부(고형분 함량 2.9 중량부),

폴리비닐피롤리돈 (PVP, 가소제) 0.56 중량부 및 프로필렌글리콜 (Propylene glycol, 가소제) 0.43 중량부 및 증류수 18.0 중량부로 구성된 피복액을 이용하여 일본 달톤 (DALTON)사의 NQ-160 유동 베드(bed) 층에서 하층 분무(bottom spray)하였다. 이때, 입구 온도는 36 내지 39 ℃, 출구 온도는 26 내지 28 ℃, 피복액 주입량은 0.7 내지 0.8 ml/분, 분무 공기압(spraying air)은 45 내지 55 psi인 조건 하에서 피복을 실시하여 과립 피복체를 수득하였다.

<69> 실시에 11

<70> 피복물질로서 에틸셀룰로오스(IPI사) 3.4 중량부 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스(Shin-Etsu사) 7.6 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 과립 피복체를 수득하였다.

<71> 실시에 12

<72> 피복물질로서 유드래짓(Eudragit) L30D-55 (등록상표명, Roehm사) 12.0 중량부(고형분 함량 3.6 중량부)를 사용하고 가소제로 트리아세틴 0.54 중량부 및 증류수 21.8 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 과립 피복체를 수득하였다.

<73> 실시에 13

<74> 피복물질로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트(Shin-Etsu사) 4.0 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 과립 피복체를 수득하였다.

<75> 실시예 14

<76> 피복물질로서 부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸 아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체인 유드래짓 E-100(등록상표명, Roehm사) 9.0 중량부를 사용한 것을 제외하고는 실시예 10과 동일한 방법으로 과립 피복체를 수득하였다.

<77> 실시예 15

<78> 상기 실시예 10 에서 제조된 탐수로신 염산염 서방 과립 피복체 153.9 중량부에 대해 유드래짓 L30D-55 12.0 중량부 (고형분 함량 3.6 중량부), 트리아세틴 (가소제) 0.54 중량부 및 증류수 21.8 중량부로 구성된 피복액을 이용하여 실시예 10과 동일한 조건하에서 과립 피복체를 수득하였다.

<79> 탐수로신 염산염 서방성 과립을 함유하는 경질 캡슐의 제조

<80> 실시예 16

<81> 상기 실시예 13 에서 제조된 탐수로신 염산염 서방성 과립 피복체 158.14 중량부, 탈크 0.5 중량부 및 스테아린산 칼슘 0.5 중량부를 첨가하여 혼합한 후 경질 캡슐에 충전하여 탐수로신 염산염 서방성 과립을 함유하는 경질 캡슐을 제조하였다.

<82> 실시예 17

<83> 상기 실시예 15 에서 제조된 탐수로신 염산염 서방성 과립 피복체 158.14 중량부에 탈크 0.5 중량부 및 스테아린산 마그네슘 0.5 중량부를 첨가하여 혼합한 후 경질 캡슐에 충전하여 탐수로신 염산염 서방성 과립을 함유하는 경질 캡슐을 제조

하였다.

<84> 시험예 1: 용출시험

<85> 시험제제로서 상기 실시예 17에서 제조된 탐수로신 염산염 서방성 과립 경질 캡슐 및 대조제제로서 제일약품사의 하루날(Harnal, 등록상표명) 경질 캡슐을 사용하여 탐수로신 염산염 0.2 mg 에 대한 용출시험을 수행하였다. 이때, 용출용액을 처음에는 강산성의 인공위액을 사용하다가, 2시간 경과후에는 중성의 인산염 완충액으로 바꾸어 시험을 진행하였다.

<86> 용출시험장치:

<87> 용출액 : 1) 인공 위액 500 ml (pH 1.2) + 트윈(Tween) 80 용액 1 ml

<88> 2) 인산염 완충액 500 ml (pH 7.2)

<89> 용출액의 온도: 37 ± 0.5 °C

<90> 교반속도: 100 rpm

<91> 샘플 채취 및 분석 방법: 시험 개시후 2시간, 3시간 및 5시간 마다 해당 용출액 10 ml를 채취하였다. 처음 채취한 산성 용액에는 내부 표준액(파라옥시안식향산프로필이 물과 아세토니트릴(7:3)의 혼합액중에 용해된 용액) 2.0 ml, 나중에 채취한 중성 용액에는 0.5N 염산시액 1.0 ml 및 이어서 내부 표준액 2.0 ml를 가한 다음, 0.5 μ m 이하의 멤브레인 필터로 여과하였다. 여과액을 액체 크로마토그래피 (칼럼: 코스모실(Cosmosil) (ODS) (4.6 x 150 mm, 5 μ m) C₁₈, 온도: 약 40°C, 이동상: 과염소산수용액(수산화나트륨으로 pH 2.0으로 조정):아세토니트릴(7:3))를 사

용하여 1.0 ml/분의 유속으로 500 μ l씩 주입하면서 225 nm 파장에서 UV 검출기로 분석하였다.

<92> 그 결과, 도 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 경질 캡슐 제제는 대조제제의 용출률과 큰 차이를 나타내지 않았으며 편차는 오히려 적은 것을 나타내었다.

<93> 시험예 2: 안정성 시험

<94> 시험제제로서 상기 실시예 17에서 제조된 탐수로신 염산염 서방성 과립 경질 캡슐 및 대조제제로서 제일약품사의 하루날(Harnal, 등록상표) 캡슐을 각각 12개씩 HDPE병에 넣어 뚜껑을 잘 닫은 후 60℃의 가혹조건에 보관하고, 또한 40℃ 및 75% 상대습도의 가속조건에 보관하였다.

<95> 가혹조건에서 10일 및 30일 경과후에 각각의 제제 초기 함량에 대한 잔사율을 액체 크로마토그래피로 측정하였으며, 그 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

【표 1】

	0 일	10일	30일
시험제제	100 \pm 1.75%	98.7 \pm 1.36%	93.5 \pm 3.89%
대조제제	100 \pm 3.43%	98.6 \pm 0.0%	91.0 \pm 3.34%

<97> 또한, 도 2a 및 2b 에는 가혹조건에서 10일 경과했을 때의 대조제제 및 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 제제의 용출시험 결과를 도시하였다.

<98> 그 결과, 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 제제는 가혹 보관 조건에서도 대

조균과 마찬가지로 안정하였으며(표 1), 초기와 거의 균등한 용출률을 나타내었다(도 2b).

<99>

시험예 3: 구형도 시험

<100>

시험제제로서 상기 실시예 15에서 제조된 탐수로신 염산염 서방성 과립 피복체 및 대조제제로서 제일약품사의 하루날(Harnal, 등록상표) 캡슐을 분리하여 캡슐 내부에 존재하는 과립의 구형도를 측정하기 위하여, 현미경을 이용하여 과립의 표면을 사진 찍었으며 그 사진을 도 3a 및 3b에 제시하였다.

<101>

구형도 측정은 현미경(Nikkon SMZ800)으로 확대 사진을 찍은 과립의 외접원을 그려, 그 외접원의 중심점으로부터 실제 과립의 표면까지의 거리가 가장 먼거리를 A로 하고 가장 가까운 거리를 B로 하여, B를 A로 나누어 1의 값에 가까울수록 구형에 가까운 것으로 판단하고자 하였다.

<102>

각각 총 10개의 과립을 측정하여 그 값을 기록하고 평균 및 표준편차를 계산하여 구형도를 평가하였으며 이를 표 2에 나타내었다.

【표 2】

<103>

	과립1	과립2	과립3	과립4	과립5	과립6	과립7	과립8	과립9	과립10	평균	편차
시험제제	0.96	0.93	0.89	0.89	0.91	0.86	0.87	0.83	0.88	0.83	0.89	0.04
대조제제	0.80	0.80	0.88	0.92	0.65	0.81	0.78	0.88	0.80	0.63	0.79	0.10

<104>

상기 표 2에 제시된 값을 기준으로 t검정을 실시한 결과, 95% 신뢰구간에서 유의성 있는 차이($t=2.804$, $p>0.05$)가 나타났다. 즉, 본 발명에 따른 과립 제제는

대조제제에 비해 측정한 값의 평균이 1에 가깝기 때문에 더욱 구형이라 말할 수 있으며 편차 또한 대조제제에 비하여 작기 때문에, 대조제제의 과립체 보다 더욱 일정한 크기 및 균질한 과립으로 존재함을 확인하였다.

【발명의 효과】

<105>

상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 탐수로신 염산염 서방성 과립 제제는 약물의 안정성이 우수하고, 일정한 용출률로 우수한 서방성 방출을 나타내며, 일정한 크기와 균질한 과립으로서 재현성 있는 생산이 가능하다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트 및 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물.

【청구항 2】

제1항에 있어서,

폴리비닐아세테이트가 단독으로 또는 다른 물질과 혼합하여 분말 또는 현탁액으로서 사용되는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물.

【청구항 3】

제1항에 있어서,

탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 폴리비닐아세테이트를 20 내지 1000 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물.

【청구항 4】

제1항에 있어서,

수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스가 10,000 내지 100,000 cps 의 점도를 갖는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물.

【청구항 5】

제1항에 있어서,

탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 0.1 내

지 500 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염의 경구투여용 조성물.

【청구항 6】

탐수로신 염산염, 폴리비닐아세테이트, 수용성 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 과립 형성 물질을 포함하는 탐수로신 염산염 서방성 과립.

【청구항 7】

제6항에 있어서,

과립 형성 물질이 락토오스, 미세결정성 셀룰로오스, 인산수소칼슘(dibasic calcium phosphate), 인산수소칼슘이수화물(dibasic calcium phosphate dihydrate), 제3인산칼슘(tribasic calcium phosphate) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 서방성 과립.

【청구항 8】

제6항에 있어서,

탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 과립 형성 물질을 1 내지 2000 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 서방성 과립.

【청구항 9】

제6항에 있어서,

피복물질로 피복되는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 서방성 과립.

【청구항 10】

제9항에 있어서,

피복 물질이 고분자 피복물질 또는 장용성 피복물질인 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 서방성 과립.

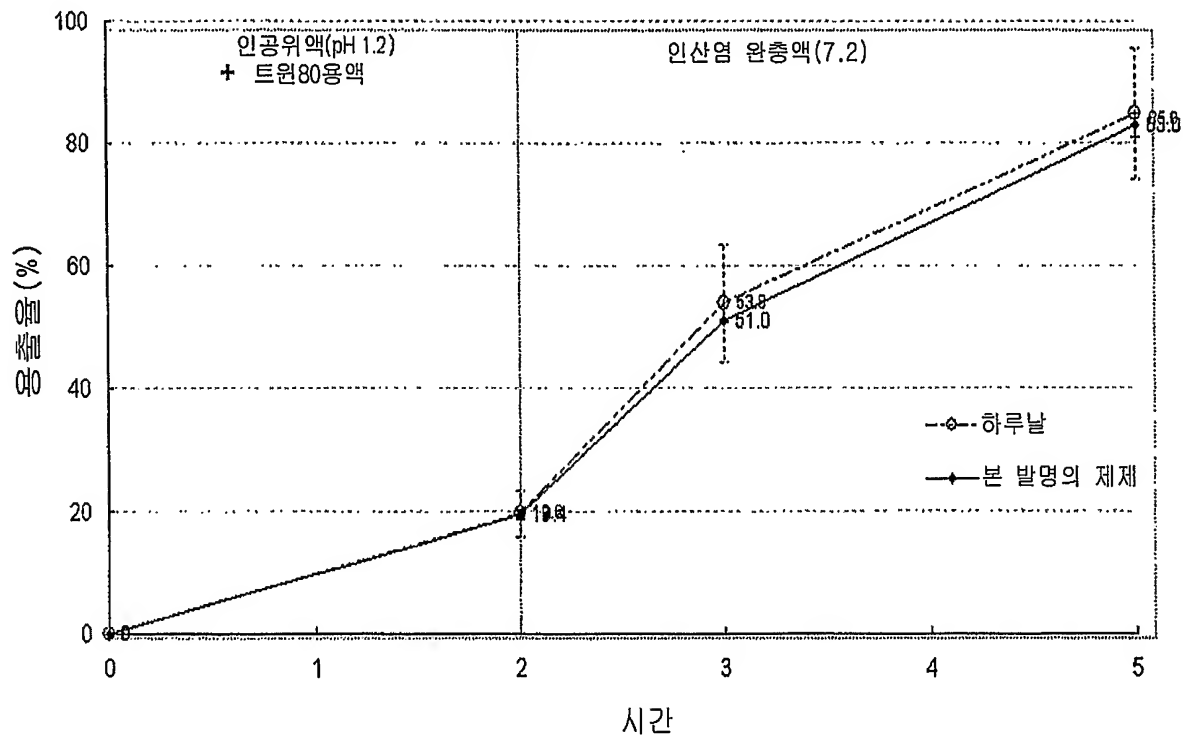
【청구항 11】

제9항에 있어서,

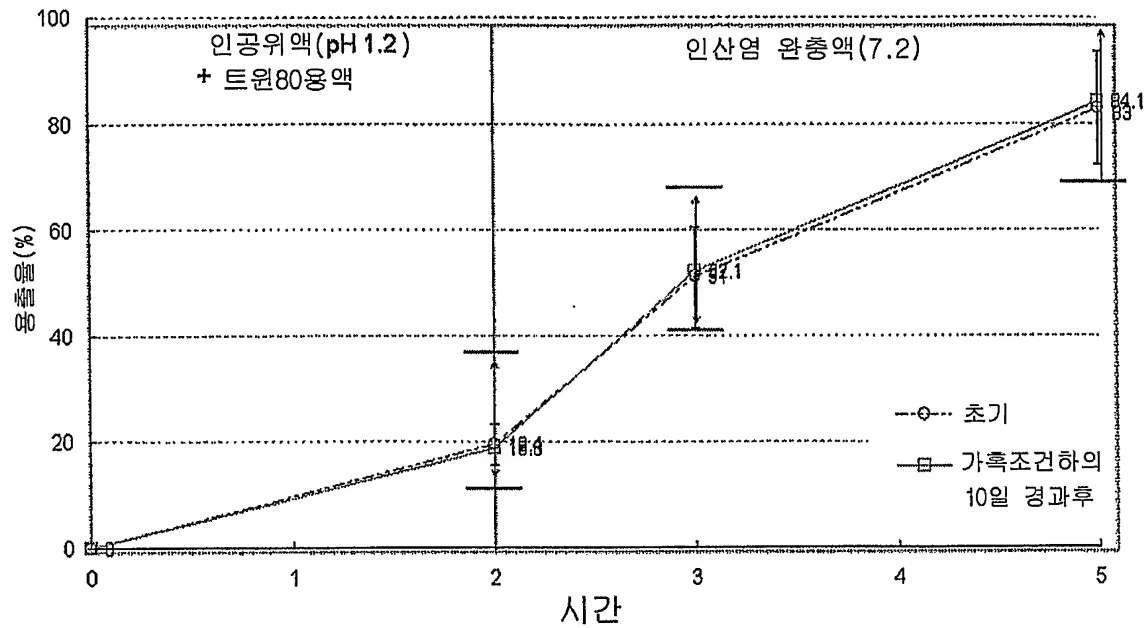
탐수로신 염산염 1 중량부에 대해 피복물질을 0.2 내지 100 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 탐수로신 염산염 서방성 과립.

【도면】

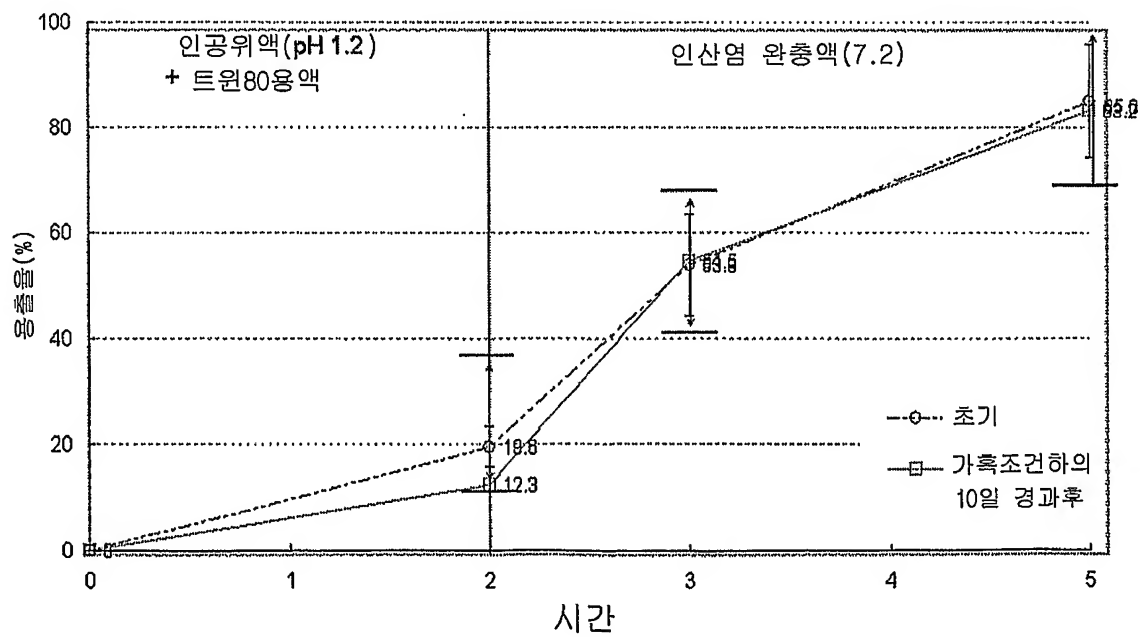
【도 1】



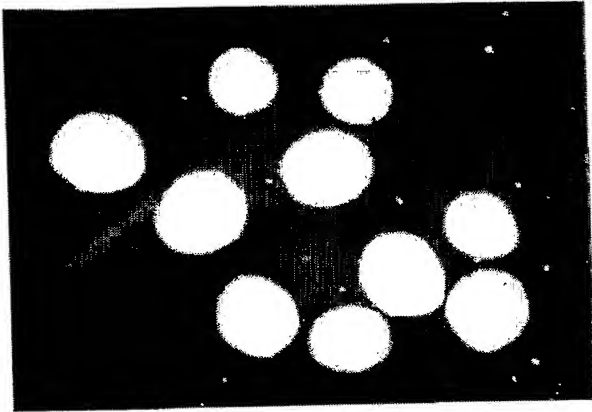
【도 2a】



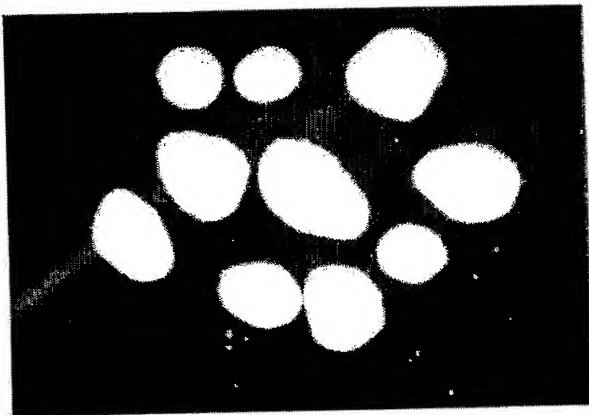
【도 2b】



【도 3a】



【도 3b】



RO/KR 1 6. 0 2. 2005